



(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
  
ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 288 621**

(51) Int. Cl.:

**A61K 9/28** (2006.01)**A61K 9/20** (2006.01)**A61K 9/14** (2006.01)**A61K 31/485** (2006.01)**A61K 31/4725** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03758053 .7**(86) Fecha de presentación : **24.10.2003**(87) Número de publicación de la solicitud: **1558221**(87) Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2005**(54) Título: **Forma galénica protegida contra un posible abuso.**(30) Prioridad: **25.10.2002 DE 102 50 087**(73) Titular/es: **Grünenthal GmbH**  
**Zieglerstrasse 6**  
**52078 Aachen, DE**(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.01.2008**(72) Inventor/es: **Bartholomäus, Johannes y**  
**Langner, Klaus-Dieter**(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.01.2008**(74) Agente: **Gil Vega, Víctor**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Forma galénica protegida contra un posible abuso.

5 La presente invención se refiere a una forma galénica sólida protegida contra un posible abuso que comprende al menos un principio activo de posible abuso y al menos un emético separado físicamente del anterior y en donde el o los principios activos se presentan en como mínimo una subunidad (a) y el emético se presenta en como mínimo una subunidad (b) y, cuando la forma galénica se administra de forma correcta, el emético prácticamente no se libera de la subunidad (b) al cuerpo.

10 Muchos principios activos farmacéuticos son susceptibles de un potencial abuso, además de presentar una excelente eficacia en su campo de aplicación respectivo; es decir, pueden ser empleados por una persona para provocar efectos que no se corresponden con su uso previsto desde un punto de vista médico. Por ejemplo, los opiáceos, que son muy eficaces para combatir dolores fuertes a muy fuertes, con frecuencia son utilizados de forma abusiva para provocar estados de embriaguez y euforia.

15 Habitualmente, las formas galénicas orales que contienen tales principios activos de potencial abuso no producen el resultado deseado por el abusador aunque tome cantidades muy grandes, ya que los principios activos penetran en la sangre lentamente. No obstante, para conseguir su objetivo, el abusador desmenuza las formas galénicas correspondientes, por ejemplo las machaca en un mortero, y se las administra, por ejemplo, aspirándolas por la nariz. En otra forma de abuso, el principio activo se extrae del polvo obtenido mediante el desmenuzamiento de la forma galénica con ayuda de un líquido preferentemente acuoso y la solución resultante se administra, en caso dado después de filtrado con algodón o celulosa, vía parenteral, en particular vía intravenosa. En estas formas de administración, el principio activo afluye más rápidamente que en el caso de la administración oral, provocando en el abusador el resultado deseado.

20 Por tanto, el objetivo de la presente invención consistía en poner a disposición una forma galénica para principios activos de potencial abuso que, administrada correctamente, garantizase su efecto terapéutico, pero que tomada de forma abusiva no desarrollase el efecto deseado por el abusador.

25 30 Este objetivo se logra mediante la forma galénica sólida a prueba de abuso según la invención, la cual comprende al menos un principio activo de potencial abuso y al menos un emético separado físicamente del anterior y donde el o los principios activos se presentan en como mínimo una subunidad (a) y el emético se presenta en como mínimo una subunidad (b) y, cuando la forma galénica se administra correctamente, el emético prácticamente no se libera desde la subunidad (b) al cuerpo.

35 40 En el sentido de la presente invención, las subunidades son formulaciones sólidas que, además de los adyuvantes usuales ya conocidos por los técnicos en la materia, sólo contienen, en cada caso, el (los) principio(s) activo(s) o el (los) emético(s). El técnico en la materia ya conoce diversos métodos para preparar las subunidades correspondientes, por ejemplo del documento "Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" de Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1<sup>a</sup> edición, 1998, Medpharm Scientific Publishers.

45 La forma galénica según la invención puede contener en sus subunidades (a) o (b) uno o varios principios activos de potencial abuso y uno o varios eméticos, respectivamente. Preferentemente, la forma galénica según la invención contiene en las subunidades correspondientes sólo un principio activo y sólo un emético, respectivamente.

50 Los principios activos farmacéuticos de potencial abuso, así como las cantidades que se han de emplear de los mismos y los procedimientos para su preparación, son en sí ya conocidos por el técnico en la materia y, en la forma galénica según la invención, pueden presentarse como tales, en forma de los derivados correspondientes, en particular de ésteres o éteres, o en cada caso en forma de los compuestos fisiológicamente compatibles correspondientes, en particular en forma de sales o solvatos.

55 La forma galénica según la invención es particularmente adecuada para impedir el uso abusivo de un principio activo farmacéutico seleccionado de entre el grupo formado por opiáceos, opioides, tranquilizantes, preferentemente benzodiazepinas, estimulantes y otros narcóticos. La forma galénica según la invención es especialmente adecuada para impedir el uso abusivo de opiáceos, opioides, tranquilizantes y otros narcóticos seleccionados de entre el grupo formado por N-[1-[2-(4-etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etil]-4-metoximetil-4-piperidil]propionanilida (alfentanilo), ácido 5,5-dialubarbitúrico (alobarbital), alilprodina, alfaprodina, 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-[1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]-benzodiazepina (alprazolam), 2-dietilamino-propiofenona (amfepramona), ( $\pm$ )- $\alpha$ -metilfenetilamina (anfetamina), 2-( $\alpha$ -metilfenetilamino)-2-fenilacetonitrilo (anfetaminilo), ácido 5-etil-5-isopentilbarbitúrico (amobarbital), anileridina, apocodeína, ácido 5,5-dietilbarbitúrico (barbital), bencilmorfina, becitrámida, 7-bromo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (bromazepam), 2-bromo-4-(2-clorofenil)-9-metil-6H-tien[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina (brotizolam), 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-7 $\alpha$ [(S)-1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil]-6-metoxi-6,14-endoetano-3-morfinanol (buprenorfina), ácido 5-butil-5-etylbarbitúrico (butobarbital), butorfanol, carbamato de (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-3-il)dimetilo (camazepam), (1S,2S)-2-amino-1-fenil-1-propanol (catina/D-norpseudoefedrina), 7-cloro-N-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-il-amina-4-óxido (clordiazepóxido), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)diona (clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-ni-

tro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (clonazepam), clonitaceno, ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico (cloracepato), 5-(2-clorofenil)-7-etil-1-metil-1H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)ona (clo-tiazepam), 10-cloro-11b-(2-clorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidrooxazol[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)ona (cloxazolam), (-)-metil-[3β-benzoiloxy-2β(1αH,5αH)-tropanocarboxilato] (cocaina), 4,5α-epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfinen-6α-ol (codeína), ácido 5-(1-ciclohexenil)-5-etilbarbitúrico (ciclobarbital), ciclorfano, ciprenorfina, 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (delorazepam), desomorfina, dextromoramida, (+)-(1-bencil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil)propionato (dextropropoxifeno), dezocina, diampromida, diamorfona, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (diazepam), 4,5α-epoxi-3-metoxi-17-metil-6α-morfinanol (dihidrocodeína), 4,5α-epoxi-17-metil-3,6a-morfinanodiol (dihidromorfina), dimenoxadol, dimefetamol, dimetiltiambuteno, dioxfetilbutano, dipipanona, (6aR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol (dronabinol), ep-tazocina, 8-cloro-6-fenil-4H-[1,2,4]triazol[4,3a][1,4]benzodiazepina (estazolam), etoheptazina, etil metil tiambuteno, etil-[7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxilato] (etiloflacepato), 4,5α-epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfinen-6α-ol (etilmorfina), etonitaceno, 4,5α-epoxi-7α-(1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-endo-etanomorfinan-3-ol (etorfina), N-etil-3-fenil-8,9,10-trinorboman-2-il-amina (fencanfamina), 7-[2-(α-metilfenetilamino)etil]teofilina (fenetilina), 3-(α-metilfenetilamino)propionitrilo (fenproporex), N-(1-fenetyl-4-piperidil)propionanilida (fentanilo), 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (fludiazepam), 5-(2-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (flunitrazepam), 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (halazepam), 10-bromo-11b-(2-fluorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidro[1,3]oxazol[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)ona (haloxazolam), heroína, 4,5α-epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (hidrocodona), 4,5α-epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfinanona (hidromorfona), hidroxipetidina, isometadona, morfinato de hidroximetilo, 11-cloro-8,12b-dihidro-2,8-dimetil-12b-fenil-4H-[1,3]oxazin[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6H)diona (ketazolam), 1-[4-(3-hidroxifenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanona (cetobemidona), acetato de (3S,6S)-6-dimetilamino-4,4-difenilheptan-3-ilo (levacetilmadol (LAAM)), (-)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (levometadona), (-)-17-metil-3-morfinanol (levorfanol), levofenacilmorfano, lofentanilo, 6-(2-clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetilen)-8-nitro-2H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1(4H)ona (loprazolam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (lorazepam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (lormetazepam), 5-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-3H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol (mazindol), 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina (medazepam), N-(3-cloropropil)-α-metilfenetilamina (mefenorex), meperidina, dicarbamato de 2-metil-2-propiltrimetileno (meprobamato), meptazinol, metazocina, metilmorfina, N,α-dimetilfenetilamina (metanfetamina), (±)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (metadona), 2-metil-3-o-tolil-4(3H)-quinazolinona (metacualona), 2-fenil-2-(2-piperidil) acetato de metilo (metilfenidato), ácido 5-etil-1-metil-5-fenilbarbitúrico (metilfenobarbital), 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona (metiprilon), metopón, 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina (midazolam), 2-(benzhidrilsulfonil)acetamida (modafinilo), 4,5α-epoxi-17-metil-7-morfinen-3,6α-diol (morphina), mirofina, (±)-trans-3-(1,1-dimetilheptil)-7,8,10,10a-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-9(6aH)ona (nabilona), nalbufina, nalorfina, narcéina, nicomorfina, 1-metil-7-nitro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (nimezapam), 7-nitro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (nitrazepam), 7-cloro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (nordazepam), norlevorfanol, 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona (normetadona), normorfina, norpipanona, el jugo coagulado de las plantas pertenecientes a la especie *Papaver somniferum* (opio), 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2-(3H)ona (oxazepam), (cis-trans)-10-cloro-2,3,7,11b-tetrahidro-2-metil-11b-feniloxazol[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6-(5H)ona (oxazolam), 4,5α-epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (oxicodona), oximorfona, plantas y partes de plantas pertenecientes a la especie *Papaver somniferum* (incluyendo la subespecie *setigerum*) (*Papaver somniferum*), *papaveretum*, 2-imino-5-fenil-4-oxazolidinona (pemolina), 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-buténil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol (pentazocina), ácido 5-etil-5-(1-metilbutil)barbitúrico (pentobarbital), 1-metil-4-fenil-4-piperidincarboxilato de etilo (petidina), fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodefina, 3-metil-2-fenilmorfolina (fenmetrazina), ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico (fenobarbital), α,α-dimetilfenetilamina (fentermina), 7-cloro-5-fenil-1-(2-propinil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (pinazepam), alcohol α-(2-piperidil)benzhidrílico (piradol), 1'-(3-cian-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamida (piriramida), 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (prazepam), profadol, proheptacina, promedol, properidina, propoxifeno, N-(1-metil-2-piperidinil)-N-(2-piridil)propionamida, 3-[4-metoxi-carbonil-4-(N-fenilpropanoamida)piperidin]propanoato de metilo (remifentanilo), ácido 5-sec-butil-5-etylbarbitúrico (secbutabarbital), ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)barbitúrico (secobarbital), N-[4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil}propionanilida (sufentanilo), 7-cloro-2-hidroximetil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (temazepam), 7-cloro-5-(1-ciclohexenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (tetrazepam), 2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclohexen-1-carboxilato de metilo (tilidina (cis y trans)), tramadol, 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepina (triazolam), ácido 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbitúrico (vinilbital), (1R\*,2R\*)-3-(3-dimetilamino-1-ethyl-2-metilpropil)fenol, (1R,2R,4S)-2-(dimetilamino)metil-4-(*p*-fluorobencíloxi)-1-(*m*-metoxifenil)ciclohexanol, en cada caso eventualmente en forma sus estereoisómeros correspondientes, así como en forma de sus derivados correspondientes, en particular de ésteres o éteres, y en cada caso sus compuestos fisiológicamente compatibles, en particular sus sales y solvatos.

Los compuestos (1R\*,2R\*)-3-(3-dimetilamino-1-etyl-2-metilpropil)fenol y (1R,2R,4S)-2-(dimetilamino)metil-4-(*p*-fluorobencíloxi)-1-(*m*-metoxifenil)ciclohexanol, sus compuestos fisiológicamente compatibles, en particular sus clorhidratos, así los como procedimientos para su preparación son ya conocidos, por ejemplo por los documentos EP-A-693475 y EP-A-780369.

La forma galénica según la invención también es adecuada para impedir el uso abusivo de estimulantes, preferentemente de los seleccionados de entre el grupo formado por anfetamina, norpseudoefedrina, metilfenidato y, en cada

## ES 2 288 621 T3

caso, eventualmente de entre sus compuestos fisiológicamente compatibles correspondientes, en particular sus bases, sales y solvatos.

Los eméticos adecuados para impedir el uso abusivo de los principios activos son ya de por sí conocidos por el técnico en la materia y pueden presentarse en la forma galénica según la invención como tales o en forma de sus derivados correspondientes, en particular de ésteres o éteres, o en cada caso en forma de sus compuestos fisiológicamente compatibles correspondientes, en particular en forma de sales o solvatos.

Preferentemente, en la forma galénica según la invención se emplea un emético basado en uno o varios componentes de *Radix Ipecacuanhae* (ipécacuana), preferentemente basado en el componente emetina, tal como se describe, por ejemplo, en "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" del Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2<sup>a</sup> edición revisada, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1982.

La forma galénica según la invención contiene como emético, preferentemente emetina, en una cantidad  $\geq 10$  mg, en especial  $\geq 20$  mg y en particular en una cantidad  $\geq 40$  mg por forma galénica, es decir por unidad de dosis.

En las formas galénicas según la invención también se utiliza como emético preferente apomorfina, especialmente en aquellas que son particularmente adecuadas para impedir el uso abusivo por vía parenteral o nasal.

Si la forma galénica según la invención contiene apomorfina como emético, la cantidad respectiva por unidad de dosis es preferentemente  $\geq 3$  mg, en especial  $\geq 5$  mg y de forma totalmente preferente  $\geq 7$  mg.

Un aspecto esencial de la presente invención consiste en que, con una administración correcta, el emético prácticamente no se libera de la subunidad o de las subunidades (b) de la forma galénica según la invención en el cuerpo, se libera sólo en cantidades tan pequeñas que no desarrolla ningún efecto perjudicial para el paciente o, durante el paso por el cuerpo del paciente, sólo se suministra en puntos de liberación en los que no se produce una resorción suficiente del emético como para desarrollar su efecto. Preferiblemente, el emético prácticamente no se libera en el cuerpo.

El técnico en la materia entenderá que las condiciones arriba mencionadas pueden variar en función del emético empleado en cada caso y de la formulación de la subunidad (b) o de la forma galénica. La formulación óptima para el emético en cuestión se puede determinar mediante sencillos ensayos preliminares.

Cuando la forma galénica según la invención se manipula con el fin de una toma abusiva del principio activo, por ejemplo machacándola en un mortero y extrayendo en caso dado el polvo así obtenido con un agente de extracción adecuado, junto con el principio activo también se obtiene el emético en una forma en la que no se puede separar fácilmente del principio activo, de modo que al administrarse la forma galénica manipulada, en particular en caso de una administración vía oral y/o parenteral, el emético desarrolla su efecto en el cuerpo y provoca una reacción defensiva en el mismo, esto es fuertes náuseas o incluso vómitos, e impide así el uso abusivo de la forma galénica.

La formulación de la forma galénica según la invención puede llevarse a cabo de muchas formas según los métodos usuales ya conocidos por el técnico en la materia, pudiendo las subunidades (a) y (b) presentarse en la forma galénica según la invención con cualquier disposición física relativa siempre que se cumplan las condiciones arriba mencionadas para la liberación del emético. El técnico en la materia ya conoce los métodos para preparar las formas galénicas, por ejemplo del documento "Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" de Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1<sup>a</sup> edición, 1998, Medpharm Scientific Publishers.

En una forma de realización preferente de la forma galénica según la invención, ambas subunidades (a) y (b) se presentan en forma multiparticulada, siendo especialmente preferentes las microtabletas, microcápsulas, micropellets, granulados, esferoides, perlas o pellets y eligiéndose tanto para la subunidad (a) como para la subunidad (b) la misma forma, es decir la misma configuración, con el fin de que no sea posible separar las subunidad (a) de la (b) por medios mecánicos. Las formas multiparticuladas presentan un tamaño preferente de entre 0,1 y 3 mm y de forma especialmente preferente de entre 0,5 y 2 mm.

También, las subunidades (a) y (b) en forma multiparticulada preferentemente pueden introducirse en una cápsula, suspenderse en un líquido o en un gel o comprimirse para formar una tableta, realizándose las formulaciones finales respectivas de tal modo que las subunidades (a) y (b) se mantengan también en la forma galénica resultante.

Las subunidades (a) o (b) multiparticuladas de conformación idéntica tampoco deberían ser distinguibles entre sí visualmente para que el abusador no las pueda separar por simple selección. Esto se puede asegurar, por ejemplo, aplicando revestimientos idénticos, los cuales, además de esta función de similitud, también pueden desempeñar otras funciones, por ejemplo el retardo de uno o más principios activos o un acabado resistente a los jugos gástricos de las diferentes subunidades.

En otra forma de realización preferente de la presente invención, las subunidades (a) y (b) se disponen en forma de capas. Para ello, las subunidades (a) y (b) en forma de capa preferentemente se disponen en la forma galénica según la invención en posición vertical u horizontal entre sí, pudiendo existir en cada caso también una o más subunidades (a) en forma de capa y una o más subunidades (b) en forma de capa en la forma galénica, de modo que, además de las

## ES 2 288 621 T3

ordenaciones de capas preferentes (a)-(b) o (a)-(b)-(a), también entra en consideración cualquier otra ordenación de capas.

5 También es preferente una forma galénica según la invención en la que la subunidad (b) constituye un núcleo completamente envuelto por la subunidad (a), pudiendo disponerse entre estas dos capas una capa de separación (c), en caso dado hinchable. Una estructura tal es también preferentemente adecuada para las formas multiparticuladas arriba mencionadas, en cuyo caso las dos subunidades (a) y (b) y también la capa de separación (c) en caso dado presente están formuladas en una sola forma multiparticulada.

10 En otra forma de realización preferente de la forma galénica según la invención, la subunidad (a) constituye un núcleo que está envuelto por la subunidad (b), presentando esta última como mínimo un canal que conduce desde el núcleo hasta la superficie de la forma galénica.

15 La forma galénica según la invención puede presentar, en cada caso entre una capa de la subunidad (a) y una capa de la subunidad (b), una o más capas de separación (c), en caso dado hinchables, preferentemente una, con el fin de separar físicamente la subunidad (a) de la subunidad (b).

20 Si la forma galénica según la invención presenta las subunidades (a) y (b) en forma de capa y también, si es el caso, aparece una capa de separación (c), en una disposición como mínimo parcialmente vertical u horizontal, preferentemente se presenta en forma de tableta, de un producto de coextrusión o de un laminado.

25 En este contexto, en una forma de realización especialmente preferida, toda la superficie libre de la subunidad (b), y en caso dado como mínimo una parte de la superficie libre de la o las subunidades (a), y en caso dado como mínimo una parte de la superficie libre de la o las capas de separación (c) presentes, pueden estar revestidas con como mínimo una capa barrera (d) que impida la liberación del emético.

30 También es especialmente preferente una forma de realización de la forma galénica según la invención que presente una disposición vertical u horizontal de las capas de las subunidades (a) y (b) y donde se haya dispuesta como mínimo una capa de empuje (p) entre ellas, y en caso dado también una capa de separación (c), y en la que todas las superficies libres de la estructura en capas, que consiste en las subunidades (a) y (b), la capa de empuje (p) y la capa de separación (c) dado el caso presente, están provistas de un revestimiento semipermeable (e), el cual es permeable para un medio de liberación, esto es normalmente un líquido fisiológico, pero esencialmente impermeable para el principio activo y para el emético, presentando dicho revestimiento (e) como mínimo una abertura en la zona de la subunidad (a) para la liberación del principio activo.

35 El técnico en la materia ya conoce una forma galénica tal, por ejemplo bajo la denominación de "sistema terapéutico osmótico oral" (OROS), al igual que los materiales y procedimientos adecuados para su producción, entre otros, de los documentos US 4,612,008, US 4,765,989 y US 4,783,337.

40 En otra forma de realización preferente, la subunidad (a) de la forma galénica según la invención tiene forma de una tableta cuyo borde, y en caso dado una de las dos superficies base, están cubiertos con una capa barrera (d) que contiene el emético.

45 El técnico en la materia entenderá que las sustancias auxiliares de la o las subunidades (a) y (b), y también en caso dado la o las capas de separación (c) y/o la o las capas de barrera (d) presentes, utilizadas para la formulación de la forma galénica según la invención varían en función de su disposición en la forma galénica según la invención, del tipo de administración y también dependiendo del principio activo correspondiente y del emético. El técnico en la materia conoce ya de por sí los materiales que presentan las propiedades necesarias en cada caso.

50 Cuando la liberación del emético de la subunidad (b) de la forma galénica según la invención se impide con ayuda de un revestimiento, preferentemente una capa barrera, la subunidad puede estar compuesta por los materiales usuales conocidos por el técnico en la materia.

55 Cuando no se dota de una capa barrera (d) correspondiente para impedir la liberación del emético, los materiales de las subunidades se han de elegir de modo que quede prácticamente excluida la liberación del emético desde la subunidad (b). Para ello se utilizan preferentemente los materiales indicados más abajo, que también son adecuados para la formación de la capa barrera.

60 Algunos materiales preferentes pueden seleccionarse de entre el grupo formado por alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, glucanos, escleroglucanos, mananos, xantanos, copolímeros de poli[bis(p-carboxifenoxi)]propano y ácido sebácico, preferentemente en una proporción molar 20:80 (disponibles en el mercado bajo la denominación Polife-prosan 20<sup>®</sup>), carboximetilcelulosas, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, nitrocelulosas, polímeros basados en ácido (met)acrílico y también sus ésteres, poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenglicoles, óxidos polialquilénicos, tereftalatos de polialquíleno, alcoholes polivinílicos, éteres polivinílicos, ésteres polivinílicos, polivinilos halogenados, poliglicólicos, polisiloxanos y también poliuretanos y sus copolímeros.

Algunos materiales especialmente adecuados son los seleccionados de entre el grupo formado por metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propio-

## ES 2 288 621 T3

nato de celulosa (de peso molecular bajo, medio o alto), acetato-propionato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa, sulfato de sodio-celulosa, metacrilato de polimetilo, metacrilato de polietilo, metacrilato de polibutilo, metacrilato de poliisobutilo, metacrilato de polihexilo, metacrilato de poliisodecilo, metacrilato de polilauroilo, metacrilato de polifenilo, acrilato de polimetilo, acrilato de polisopropilo, acrilato de poliisobutilo, acrilato de polioctadecilo, polietileno, polietileno de baja densidad, polietileno de alta densidad, polipropileno, polietilenglicol, óxido de polietileno, tereftalato de polietileno, alcohol polivinílico, isobutil polivinil éter, acetato de polivinilo y cloruro de polivinilo.

Algunos copolímeros especialmente adecuados se seleccionan de entre el grupo formado por copolímeros de metacrilato de butilo y metacrilato de isobutilo, copolímeros de metil vinil éter y ácido maleico de alto peso molecular, copolímeros de metil vinil éter y maleato de monoetilo, copolímeros de metil vinil éter y anhídrido maleico y copolímeros de alcohol vinílico y acetato de vinilo.

Otros materiales biodegradables especialmente adecuados para la formulación de la capa barrera son policaprolactona rellena de almidón (WO 98/20073), poliésteramidas alifáticas (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), poliésteruretanos alifáticos y aromáticos (DE 19822979), polihidroxialcanoatos, en particular polihidroxibutiratos, polihidroxivaleriatos, caseína (DE 4 309 528), polilactidas y copolilactidas (EP 0 980 894 A1). En caso dado, los materiales arriba mencionados se pueden mezclar con otras sustancias auxiliares usuales ya conocidas por el técnico en la materia, seleccionadas preferentemente de entre el grupo formado por monoestearato de glicerilo, derivados de triglicéridos semisintéticos, glicéridos semisintéticos, aceite de ricino hidrogenado, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, polivinilpirrolidona, gelatina, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de sodio, talco, benzoato de sodio, ácido bórico y sílice coloidal, ácidos grasos, triglicéridos sustituidos, glicéridos, polioxialquilen-glicoles y sus derivados.

Si la forma galénica según la invención presenta una capa de separación (c), ésta y la subunidad (b) no revestida con una capa barrera pueden estar compuestas preferentemente de los materiales arriba descritos para la capa barrera. El técnico en la materia entenderá que la liberación del emético desde la subunidad correspondiente también se puede controlar mediante el espesor de la capa de separación.

La forma galénica según la invención para la administración oral de uno o varios principios activos es especialmente adecuada para impedir un uso abusivo de tales principios activos por vía oral, nasal y/o parenteral.

Uno o más principios activos pueden presentarse también como mínimo parcialmente en una forma retardada, pudiendo lograrse el retardo con ayuda de los materiales y procedimientos usuales ya conocidos por el técnico en la materia, por ejemplo alojando el principio activo en una matriz retardante o aplicando uno o más revestimientos retardantes. No obstante, el suministro de principio activo ha de estar controlado de tal modo que, cuando la forma galénica se administra correctamente, el principio o los principios activos se liberan prácticamente por completo antes de que el emético pueda desarrollar un efecto perjudicial.

Cuando la forma galénica según la invención está prevista para la administración vía oral, preferentemente también presenta un revestimiento resistente a los jugos gástricos que se disuelve en función del pH del entorno de liberación. Con este revestimiento se puede lograr que la forma galénica según la invención atraviese el tracto gástrico sin disolverse y no comience a liberar el principio activo hasta llegar al tracto intestinal. Preferentemente, el revestimiento resistente a los jugos gástricos se disuelve en caso de un pH entre 5 y 7,5. En este caso, la subunidad (b) se ha de formular de modo que el emético prácticamente no se libere en el cuerpo.

El técnico en la materia conoce ya los materiales y procedimientos correspondientes para la liberación retardada de principios activos y para la aplicación de revestimientos resistentes a los jugos gástricos, por ejemplo por "Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" de Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1<sup>a</sup> edición, 1998, Medpharm Scientific Publishers. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y se considera como parte de la exposición.

En otra forma de realización preferente, la cantidad de emético en la forma galénica según la invención se elige de modo que, cuando ésta se administra correctamente vía oral, no se provoca ningún efecto negativo. Sin embargo, si por descuido, en particular cometido por niños, o en caso de un uso abusivo, se sobrepasa la dosis prevista de la forma galénica, se provocan náuseas o ganas de vomitar. El técnico en la materia puede determinar con sencillos ensayos preliminares la cantidad adecuada de emético bien tolerada por el paciente con una administración correcta por vía oral.

Las formas galénicas según la invención tienen la ventaja de que están protegidas contra el abuso por vía nasal y/o parenteral y también, en caso dado, contra el abuso por vía oral, sin que haya que temer un perjuicio para el paciente que ha de recibir la terapia o una disminución de la eficacia del principio activo correspondiente siempre que administren correctamente. Son fáciles y comparativamente económicas de producir.

A continuación se explica la invención a base de ejemplos. Estos son únicamente ilustrativos y no limitan la idea general de la invención.

# ES 2 288 621 T3

## Ejemplos

Las cantidades indicadas a continuación se refieren siempre a una forma galénica. La carga de una operación de producción se compone de 1.000 formas galénicas.

5

### Ejemplo 1

Tabletas con envoltura

10

#### Núcleo

15

Emetina	50 mg
Aceite de ricino hidrogenado (Cutina HR)	50 mg

20

Se mezclaron la emetina y el aceite de ricino hidrogenado finamente pulverizado y se comprimieron en una prensa para comprimidos, obteniéndose tabletas redondas biconexas de 6,5 mm de diámetro.

25

#### Envoltura

30

Sulfato de morfina, pentahidrato	60 mg
Metilhidroxipropilcelulosa 100.000 mPas (Metolose 90 SH 100 000, ShinEtsu)	100 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	165 mg
Monohidrato de lactosa	165 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Dióxido de silicio coloidal	5 mg

40

45

Se mezclaron todos los componentes de la envoltura en una prensa para comprimidos con un molde para tabletas biconexas de 13 mm, se introdujeron aproximadamente 250 mg de la mezcla en la matriz para comprimidos, se introdujo el núcleo de 6,5 mm centrado, se añadieron los restantes 250 mg de la mezcla de envoltura y se comprimió la envoltura alrededor del núcleo.

### Ejemplo 2

50

Tabletas con envoltura

#### Núcleo

55

Emetina	50 mg
Aceite de ricino hidrogenado (Cutina HR)	50 mg

60

Se mezclaron la emetina y el aceite de ricino hidrogenado finamente pulverizado y se comprimieron en una prensa para comprimidos, obteniéndose tabletas redondas biconexas de 6,5 mm de diámetro.

65

# ES 2 288 621 T3

## *Envoltura*

5	<b>Clorhidrato de oxicodona</b>	30 mg
10	<b>Lactosa secada por pulverización</b>	300 mg
	<b>Eudragit RSPM</b>	70 mg
	<b>Alcohol estearílico</b>	115 mg
	<b>Estearato de magnesio</b>	5 mg
	<b>Talco</b>	10 mg

15 El clorhidrato de oxicodona, la lactosa secada por pulverización y el Eudragit RSPM se mezclaron entre sí íntimamente en un mezclador adecuado durante aprox. 5 minutos. Durante el proceso de mezcla, la mezcla se granuló con un volumen de agua purificada tal que se formó una masa granulada húmeda. El granulado así obtenido se secó en lecho fluidizado a 60°C y se tamizó a través de un tamiz de 2,5 mm. A continuación, el granulado se secó de nuevo como se ha descrito anteriormente y se tamizó a través de un tamiz de 1,5 mm. El alcohol estearílico se fundió a 60-70°C y se añadió al granulado en un mezclador. Una vez enfriada, la masa se tamizó a través de un tamiz de 1,5 mm. Del granulado así obtenido se introdujeron en una prensa para comprimidos, con un molde para tabletas biconexas de 13 mm, aprox. 265 mg de la mezcla en la matriz para comprimidos, se introdujo el núcleo de 6,5 mm centrado, se añadieron los restantes 265 mg de la mezcla de envoltura y se comprimió la envoltura alrededor del núcleo.

20 25 Ejemplo 3

## *Tabletas con envoltura*

### *Núcleo*

30	<b>Emetina</b>	50 mg
35	<b>Lactosa secada por pulverización</b>	46 mg
	<b>Estearato de magnesio</b>	2 mg
	<b>Dióxido de silicio coloidal</b>	2 mg

40 Se mezclaron todos los componentes y se comprimieron en una prensa para comprimidos, obteniéndose tabletas redondas biconexas de 6,5 mm de diámetro.

### *Revestimiento sobre el núcleo*

45	<b>Acetato de celulosa con un 39,8% de acetato</b>	9,5 mg
	<b>Macrogol 3350</b>	0,5 mg

50 55 Se disolvieron los componentes del revestimiento en una mezcla acetona-agua (95:5 partes en peso) y se pulverizaron sobre los núcleos.

### *Envoltura*

55	<b>Sulfato de morfina pentahidrato</b>	60 mg
60	<b>Metilhidroxipropilcelulosa 100.000 mPas (Metolose 90 SH 100 000, ShinEtsu)</b>	100 mg
	<b>Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)</b>	165 mg
	<b>Monohidrato de lactosa</b>	165 mg
	<b>Estearato de magnesio</b>	5 mg
	<b>Dióxido de silicio coloidal</b>	5 mg

## ES 2 288 621 T3

Se mezclaron todos los componentes de la envoltura en una prensa para comprimidos con un molde para tabletas biconvexas de 13 mm, se introdujeron aproximadamente 250 mg de la mezcla en la matriz para comprimidos, se introdujo centrado el núcleo revestido con acetato de celulosa, se añadieron los restantes 250 mg de la mezcla de envoltura y se comprimió la envoltura alrededor del núcleo.

5

### Ejemplo 4

#### *Forma multiparticulada*

10

##### *Pellets de emético*

15

<b>Emetina</b>	<b>50 mg</b>
<b>Lactosa</b>	<b>15 mg</b>
<b>Celulosa microcristalina PH101</b>	<b>30 mg</b>
<b>Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución (LH31, Shin-Etsu)</b>	<b>5 mg</b>

20

En un mezclador adecuado se mezclaron íntimamente entre sí todos los componentes durante aproximadamente 5 minutos. Durante el proceso de mezcla, la mezcla se granuló con un volumen de agua purificada tal que se formó una masa granulada húmeda. El granulado así obtenido se extrudió en una extrusora Nica a través de una matriz con 25 aberturas de extrusión de 1 mm, se redondeó durante 5 minutos en un esferonizador, se secó en lecho fluidizado a 60°C y se clasificó mediante un tamiz de 1,5 mm y otro de 0,5 mm.

30

##### *Revestimiento sobre pellets de emético*

35

<b>Acetato de celulosa con un 39,8% de acetato</b>	<b>9,5 mg</b>
<b>Macrogol 3350</b>	<b>0,5 mg</b>
<b>Dióxido de titanio</b>	<b>0,5 mg</b>

40

#### *Cantidades indicadas por cada 100 mg de pellets de emético*

45

Se disolvieron el acetato de celulosa y el Macrogol en una mezcla acetona-agua (95:5 partes en peso), se dispersó el dióxido de titanio en la mezcla y se pulverizaron los núcleos con la suspensión en una instalación de lecho fluidizado hasta que la masa de los pellets revestidos alcanzó un 110% del peso de los pellets no revestidos empleados.

45

##### *Pellets de analgésico*

50

<b>Nonpareils 0,5 mm (pellets iniciadores de sacarosa-almidón de maíz, firma Werner)</b>	<b>50 mg</b>
<b>Sulfato de morfina pentahidrato</b>	<b>60 mg</b>
<b>Povidona K 30</b>	<b>30 mg</b>
<b>Talco</b>	<b>10 mg</b>

60

Se disolvieron el sulfato de morfina y la povidona en agua purificada y se dispersó el talco en la solución. La suspensión de pulverizó a 60°C sobre los nonpareils y se secó. Los pellets se clasificaron mediante un tamiz de 1,5 mm y otro de 0,5 mm.

65

# ES 2 288 621 T3

## *Revestimiento sobre pellets de analgésico*

5	<b>Dispersión de etilcelulosa (Aquacoat ECD30, FMC Corporation)</b>	10,0 mg
	<b>Monoestearato de glicerina</b>	2,0 mg
10	<b>Talco</b>	2,0 mg
	<b>Dióxido de titanio</b>	1,0 mg

Cantidades indicadas por cada 150 mg de pellets de analgésico, peso de etilcelulosa indicado como materia seca de la dispersión al 30% del producto comercial.

15 Se mezcló la dispersión de etilcelulosa en una proporción 1:0,5 con agua purificada y se incorporó el monoestearato de glicerina mediante al menos dos horas de agitación. Se dispersaron el talco y el dióxido de titanio en 0,5 partes de agua (base de cálculo a partir de la mezcla 1:0,5 de la dispersión de etilcelulosa) y se mezclaron con la dispersión de etilcelulosa. Se pulverizaron los pellets de analgésico con la dispersión en una instalación de lecho fluidizado hasta que la masa de los pellets revestidos alcanzó un 110% del peso de los pellets no revestidos empleados.

## *Formulación final en cápsulas*

20 Para cada cápsula se mezclaron 110 mg de pellets de emético revestidos y 165 mg de pellets de analgésico revestidos y se introdujeron en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1.

## Ejemplo 5

### *Tabletas con envoltura*

#### *Núcleo*

35	<b>Clorhidrato de emetina, pentahidrato</b>	60 mg
	<b>Aceite de ricino hidrogenado (Cutina HR)</b>	40 mg

40 Se mezclaron el clorhidrato de emetina pentahidrato y el aceite de ricino hidrogenado finamente pulverizado y se comprimieron en una prensa para comprimidos, obteniéndose tabletas redondas biconexas de 6,5 mm de diámetro.

#### *Revestimiento sobre el núcleo*

45	<b>Acetato de celulosa con un 39,8% de acetato</b>	9,5 mg
	<b>Macrogol 3350</b>	0,5 mg

50 Se disolvieron los componentes del revestimiento en una mezcla acetona-agua (95:5 partes en peso) como solución al 3,8% y se pulverizaron sobre los núcleos.

#### *Envoltura*

55	<b>Sulfato de morfina, pentahidrato</b>	60 mg
	<b>Metilhidroxipropilcelulosa 100.000 mPas (Metolose 90 SH 100 000, ShinEtsu)</b>	100 mg
60	<b>Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)</b>	165 mg
	<b>Monohidrato de lactosa</b>	165 mg
65	<b>Estearato de magnesio</b>	5 mg
	<b>Dióxido de silicio coloidal</b>	5 mg

## ES 2 288 621 T3

Se mezclaron todos los componentes de la envoltura en una prensa para comprimidos con un molde para tabletas biconexas de 13 mm, se introdujeron aproximadamente 250 mg de la mezcla en la matriz para comprimidos, se introdujo centrado el núcleo de 6,5 mm revestido con acetato de celulosa, se añadieron los restantes 250 mg de la mezcla de la envoltura y se comprimió la envoltura alrededor del núcleo.

### 5 Ejemplo 6

#### Sistema terapéutico osmótico oral (OROS)

10 *Capa de principio activo*

<b>Sulfato de morfina, pentahidrato</b>	<b>125 mg</b>
<b>Macrogol 200000</b>	<b>280 mg</b>
<b>Povidona (MG<sub>N</sub> 40 000)</b>	<b>26 mg</b>
<b>Esterato de magnesio</b>	<b>4 mg</b>

15 El sulfato de morfina y el Macrogol se mezclaron en seco en un mezclador planetario y a continuación se empasaron añadiendo lentamente una solución de la povidona en 115 mg de etanol, con lo que se obtuvo una masa húmeda que luego se pasó por un tamiz de 0,8 mm. Despues de 24 horas de secado a temperatura ambiente en una vitrina con tiro, las partículas, junto con el estearato de magnesio, se pasaron a través de un tamiz de 1,0 mm y se mezclaron en 20 un mezclador de contenedor.

25 *Capa de empuje*

<b>Metilhidroxipropilcelulosa 6 mPas</b>	<b>13 mg</b>
<b>Cloruro de sodio</b>	<b>80 mg</b>
<b>Macrogol 7000000</b>	<b>166 mg</b>
<b>Esterato de magnesio</b>	<b>1 mg</b>

30 El cloruro de sodio, el Macrogol y la mitad de la metilhidroxipropilcelulosa se mezclaron en seco durante 3 minutos en un granulador de lecho fluidizado y a continuación se granularon y secaron, pulverizándolos con una solución de la otra mitad de la metilhidroxipropilcelulosa en 75 mg, bajo alimentación de aire caliente. A continuación se pasó el 35 granulado junto con el estearato de magnesio a través de un tamiz de 2,5 mm en un Comil.

40 *Capa de emético*

<b>Emetina</b>	<b>50 mg</b>
<b>Aceite de ricino hidrogenado (Cutina HR)</b>	<b>50 mg</b>

45 La emetina y el aceite de ricino hidrogenado se comprimieron previamente en una prensa para comprimidos con un troquel de prensado previo de 10 mm, para formar cuerpos prensados de aproximadamente 250 mg. A continuación, estos cuerpos prensados se desmenuzaron mediante una machacadora y un tamiz de 1,0 mm.

### 50 55 Producción de las tabletas de 3 capas

55 Para cada tableta, se introdujeron consecutivamente en la matriz de una prensa para comprimidos adecuada 100 mg del granulado de la capa de emético, 260 mg de la capa de empuje y 435 mg de la capa de principio activo y se 60 comprimieron para formar una tableta de 3 capas.

65 *Revestimiento sobre el núcleo*

<b>Acetato de celulosa con un 39,8% de acetato</b>	<b>38 mg</b>
<b>Macrogol 3350</b>	<b>2 mg</b>

## ES 2 288 621 T3

Se disolvieron los componentes del revestimiento en una mezcla acetona-agua (95:5 partes en peso) como solución al 3,8% y se pulverizaron sobre los núcleos. A través del revestimiento se realizaron dos orificios de 0,75 mm para comunicar la capa de principio activo con el entorno exterior del sistema.

### 5 Ejemplo 7

#### *Sistema terapéutico osmótico oral*

La preparación se realizó de forma análoga al Ejemplo 6, con la diferencia de que la capa de emético presentaba  
10 la siguiente composición:

15	<b>Clorhidrato de emetina, pentahidrato</b>	<b>60 mg</b>
	<b>Aceite de ricino hidrogenado (Cutina HR)</b>	<b>40 mg</b>

El clorhidrato de emetina pentahidrato y el aceite de ricino hidrogenado se comprimen previamente en una prensa para comprimidos con un troquel de prensado previo de 10 mm, para formar cuerpos prensados de aproximadamente  
20 250 mg. A continuación, estos cuerpos prensados se desmenuzaron con una machacadora y un tamiz de 1,0 mm. Todos los demás pasos de preparación son como los explicados en el Ejemplo 6.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

5        1. Forma galénica sólida a prueba de abuso que comprende como mínimo un principio activo de potencial abuso y como mínimo un emético separado físicamente del anterior y en la que el o los principios activos se presentan en al menos una subunidad (a) y el emético se presenta en al menos una subunidad (b) y, cuando la forma galénica se administra correctamente, el emético prácticamente no se libera desde la subunidad (b) al cuerpo.

10      2. Forma galénica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el principio activo o los principios activos son principios activos farmacéuticos seleccionados de entre el grupo formado por opiáceos, opioides, tranquilizantes, preferentemente benzodiazepinas, estimulantes y otros narcóticos.

15      3. Forma galénica según la reivindicación 2, **caracterizada** porque el principio activo o los principios activos se seleccionan de entre el grupo formado por N-[1-[2-(4-etyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etyl]-4-metoximetil-4-piperidil]propionanilida (alfentanilo), ácido 5,5-dialilbarbitúrico (alobarbital), alilprodina, alfaprodina, 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-[1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]-benzodiazepina (alprazolam), 2-dietilamino-propofenona (amfepramona), ( $\pm$ )- $\alpha$ -metilfenetil-amina (anfetamina), 2-( $\alpha$ -metilfenetilamino)-2-fenilacetonitrilo (anfetaminilo), ácido 5-etyl-5-isopentil-barbitúrico (amobarbital), anileridina, apocodeína, ácido 5,5-dietilbarbitúrico (barbital), bencilmorfina, becicramida, 7-bromo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (bromazepam), 2-bromo-4-(2-clorofenil)-9-metil-6H-tien[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina (brotizolam), 17-ciclopripilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-7 $\alpha$ [(S)-1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil]-6-metoxi-6,14-endoetano-3-morfinanol (buprenorfina), ácido 5-butil-5-etylbarbitúrico (butobarbital), butorfanol, carbamato de (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-3-il)dimetilo (camazepam), (1S,2S)-2-amino-1-fenil-1-propanol (catina/D-norpseudeofedrina), 7-cloro-N-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-il-amino-4-óxido (clordiazepóxido), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)diona (clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (clonazepam), clonitaceno, ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico (cloracepato), 5-(2-clorofenil)-7-etyl-1-metil-1H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)ona (clotiazepam), 10-cloro-11b-(2-clorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidrooxazol[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)ona (cloxazolam), (-)-metil-[3 $\beta$ -benzoiloxi-2 $\beta$ (1 $\alpha$ H,5 $\alpha$ H)-tropanocarboxilato] (cocaina), 4,5 $\alpha$ -epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfinen-6 $\alpha$ -ol (codeína), ácido 5-(1-ciclohexenil)-5-etylbarbitúrico (ciclobarbital), ciclorfano, ciprenorfina, 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (delorazepam), desomorfina, dextromoramida, (+)-(1-bencil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil)propionato (dextropropoxifeno), dezocina, diampromida, diamorfona, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (diazepam), 4,5 $\alpha$ -epoxi-3-metoxi-17-metil-6 $\alpha$ -morfinanol (dihidrocodeína), 4,5 $\alpha$ -epoxi-17-metil-3,6a-morfinanodiol (dihidromorfina), dimenoxadol, dimefetamol, dimetiltiambuteno, dioxfetilbutirato, dipipanona, (6aR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol (dronabinol), eptazocina, 8-cloro-6-fenil-4H-[1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepina (estazolam), etoheptazina, etil metil tiambuteno, etil-[7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxilato] (etiloflacepato), 4,5 $\alpha$ -epoxi-3-etoxy-17-metil-7-morfinen-6 $\alpha$ -ol (etilmorfina), etonitaceno, 4,5 $\alpha$ -epoxi-7 $\alpha$ -(1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-endo-etanomorfinan-3-ol (etorfina), N-etyl-3-fenil-8,9,10-trinorboman-2-il-amino (fencanfamina), 7-[2-( $\alpha$ -metilfenetilamino)etyl]teofilina (fenetilina), 3-( $\alpha$ -metilfenetilamino)propionitrilo (fenproporex), N-(1-fenil-4-piperidil)propionanilida (fentanilo), 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (fludiazepam), 5-(2-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (flunitrazepam), 7-cloro-1-(2-dietilaminoetyl)-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (flurazepam), 7-cloro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (halazepam), 10-bromo-11b-(2-fluorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidro[1,3]oxazol[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)ona (haloxazolam), heroína, 4,5 $\alpha$ -epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (hidrocodona), 4,5 $\alpha$ -epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfinanona (hidromorfona), hidroxipetidina, isometadona, morfinato de hidroximetilo, 11-cloro-8,12b-dihidro-2,8-dimetil-12b-fenil-4H-[1,3]oxazin[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6H)diona (ketazolam), 1-[4-(3-hidroxifenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanona (cetobemidona), acetato de (3S,6S)-6-dimetilamino-4,4-difenilheptan-3-ilo (levacetilmadol (LAAM)), (-)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (levometadona), (-)-17-metil-3-morfinanol (levorfanol), levofenacilmorfano, lofentanilo, 6-(2-clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetilen)-8-nitro-2H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1(4H)ona (loprazolam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (lorazepam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (lormetazepam), 5-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-3H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol (mazindol), 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina (medazepam), N-(3-cloropropil)- $\alpha$ -metilfenetil-amina (mefenorex), meperidina, dicarbamato de 2-metil-2-propiltrimetileno (meprobamato), meptazinol, metazocina, metilmorfina, N, $\alpha$ -dimetilfenetilamina (metanfetamina), ( $\pm$ )-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (metadona), 2-metil-3-o-tolil-4(3H)-quinazolinona (metacualona), 2-fenil-2-(2-piperidil)acetato de metilo (metilfenidato), ácido 5-etyl-1-metil-5-fenilbarbitúrico (metilfenobarbital), 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona (metiprilona), metopón, 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina (midazolam), 2-(benzhidrilsulfinil)acetamida (modafinilo), 4,5 $\alpha$ -epoxi-17-metil-7-morfinen-3,6 $\alpha$ -diol (morfina), mirofina, ( $\pm$ )-trans-3-(1,1-dimetilheptil)-7,8,10,10 $\alpha$ -tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-9(6 $\alpha$ H)ona (nabilona), nalbufina, nalorfina, narceína, nicomorfina, 1-metil-7-nitro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (nimezepam), 7-nitro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (nitrazepam), 7-cloro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (nordazepam), norlevorfanol, 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona (normetadona), normorfina, norpipanona, el jugo coagulado de las plantas pertenecientes a la especie *Papaver somniferum* (opio), 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)ona (oxazepam), (cis-trans)-10-cloro-2,3,7,11b-tetrahidro-2-metil-11b-feniloxazol[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)ona (oxazolam), 4,5 $\alpha$ -epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (oxicodona), oximorfona, plantas y partes de plantas pertenecientes a la especie *Papaver somniferum* (incluyendo la subespecie *setigerum*) (*Papaver somniferum*), *papaveretum*, 2-imino-5-fenil-4-oxazolidinona (pemolina), 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol (pentazocina), ácido 5-etyl-5-(1-metilbutil)barbitú-

# ES 2 288 621 T3

rico (pentobarbital), 1-metil-4-fenil-4-piperidincarboxilato de etilo (petidina), fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodefina, 3-metil-2-fenilmorfolina (fenmetrazina), ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico (fenobarbital),  $\alpha,\alpha$ -dimetilfenetilamina (fentermina), 7-cloro-5-fenil-1-(2-propinil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)ona (pinazepam), alcohol  $\alpha$ -(2-piperidil)benzhidrílico (piradol), 1'-(3-cian-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamida (piritramida), 7-cloro-1-(ciclopropilmetyl)-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)ona (prazepam), profadol, proheptacina, promedol, properidina, propoxifeno, N-(1-metil-2-piperidinil)-N-(2-piridil)propionamida, 3-[4-metoxicarbonil-4-(*N*-fenilpropanoamida)piperidin]propanoato de metilo (remifentanilo), ácido 5-sec-butil-5-etylbarbitúrico (secbutabarbital), ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)barbitúrico (secobarbital), *N*-{4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil}propionanilida (sufentanilo), 7-cloro 2-hidroximetil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)ona (temazepam), 7-cloro-5-(1-ciclohexenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)ona (tetrazepam), 2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclohexen-1-carboxilato de metilo (tilidina (cis y trans)), tramadol, 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4*H*-[1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepina (triazolam), ácido 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbitúrico (vinilbital), (1*R*\*,2*R*\*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (1*R*,2*R*,4*S*)-2-(dimetilamino)metil-4-(*p*-fluorobenciloglixi)-1-(*m*-metoxifenil)ciclohexanol, en cada caso eventualmente en forma sus estereoisómeros correspondientes, así como en forma de sus derivados correspondientes, en particular de ésteres o éteres, y en cada caso sus compuestos fisiológicamente compatibles, en particular sus sales y solvatos.

4. Forma galénica según la reivindicación 2 ó 3, **caracterizada** porque el estimulante se selecciona de entre el grupo formado por anfetamina, norpseudoefedrina, metilfenidato y, en cada caso, eventualmente de entre sus compuestos fisiológicamente compatibles correspondientes, en particular de sus bases, sales y solvatos.

5. Forma galénica según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque el emético se basa en uno o varios componentes de *Radix Ipecacuanhae* (ipecacuana), preferentemente en el componente emetina, y/o es apomorfina.

25 6. Forma galénica según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque las dos subunidades (a) y (b) se presentan en forma multiparticulada, preferentemente en forma de microtabletas, microcápsulas, micropellets, granulados, esferoides, perlas o pellets, en caso dado comprimidas para formar tabletas, introducidas en cápsulas o suspendidas en un líquido o en un gel, eligiéndose tanto para la subunidad (a) como para la subunidad (b) la misma forma, esto es la misma configuración.

30 7. Forma galénica según la reivindicación 6, **caracterizada** porque las respectivas formas multiparticuladas con una configuración en gran parte idéntica de las subunidades (a) y (b) tampoco pueden distinguirse entre sí visualmente.

35 8. Forma galénica según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque las subunidades (a) y (b) están dispuestas, en cada caso, en forma de capa la una con respecto a la otra.

9. Forma galénica según la reivindicación 8, **caracterizada** porque las subunidades (a) y (b) con forma de capa están dispuestas vertical u horizontalmente la una con respecto a la otra.

40 10. Forma galénica según la reivindicación 8, **caracterizada** porque la subunidad (b) constituye un núcleo que está completamente envuelto por la subunidad (a).

45 11. Forma galénica según la reivindicación 8, **caracterizada** porque la subunidad (a) constituye un núcleo que está envuelto por la subunidad (b), presentando esta envoltura como mínimo un canal que conduce desde el núcleo hasta la superficie de la forma galénica.

50 12. Forma galénica según una de las reivindicaciones 8 a 11, **caracterizada** porque entre las capas de las subunidades (a) y (b) se dispone al menos una capa de separación (c), en caso dado hinchable.

13. Forma galénica según las reivindicaciones 8, 9 ó 12, **caracterizada** porque se presenta en forma de tableta.

55 14. Forma galénica según una de las reivindicaciones 8, 9, 12 ó 13, **caracterizada** porque toda la superficie libre de la subunidad (b) y en caso dado como mínimo una parte de la superficie libre de la subunidad (a) y en caso dado como mínimo una parte de la superficie libre de la capa de separación (c) en caso dado presente están revestidas con como mínimo una capa barrera (d) que impide la liberación del emético.

60 15. Forma galénica según una de las reivindicaciones 8, 9, 12 ó 13, **caracterizada** porque entre las subunidades (a) y (b) se dispone una capa de empuje (p) y todas las superficies libres de la estructura de capas, que consiste en las subunidades (a) y (b), la capa de empuje (p) y en caso dado la capa de separación (c), están provistas de un revestimiento semipermeable (e) que es permeable para el medio de liberación pero esencialmente impermeable para el principio activo y para el emético, presentando dicho revestimiento (e) como mínimo una abertura en la zona de la subunidad (a) para la liberación del principio activo.

65 16. Forma galénica según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque la subunidad (a) tiene forma de una tableta cuyo borde y en caso dado una de las dos superficies de base están cubiertos con como mínimo una capa barrera (d) que contiene el emético.

## ES 2 288 621 T3

17. Forma galénica según una de las reivindicaciones 1 a 16, **caracterizada** porque contiene como mínimo un principio activo que se halla al menos parcialmente en una forma de liberación retardada.

18. Forma galénica según una de las reivindicaciones 1 a 17 para la administración por vía oral.

5

19. Forma galénica según la reivindicación 18, **caracterizada** porque presenta como mínimo un revestimiento resistente a los jugos gástricos.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65